

小児の腸内菌相に関する研究

〔I〕 母乳栄養児, 人工乳栄養児, 便秘症患児, 下痢症患児の腸内菌相

〔II〕 抗生剤投与時の腸内菌相の変動

金沢大学医学部小児科学教室 (主任: 谷口 昂教授)

木 谷 洋

(昭和54年1月20日受付)

抗生剤療法中に生ずる消化器症状は, 小児科領域でしばしば経験するところであり^{1), 2)}, その主因は腸内菌相の変動によるものと考えられている³⁾. その実体を明らかにするため, 現在小児科領域でよく使用されている, アンピシリン (ABPC), シクラシリン (ACPC), セファレキシム (CEX), エリスロマイシン (EM), ミノサイクリン (MINO) を経口投与し, 投与前, 投与中, 及び投与中止後の糞便の性状, 腸内菌相の変動を追跡し, 抗生剤の腸内菌相におよぼす影響について検討した. 正常腸内菌相の組成に関しては, 古来, 多くの研究があるが⁴⁾, その成績は, 使用する培地, 培養法, 菌の同定及び分類法, あるいは, その時代, 地域の食習慣によってすら, 大きな相違が生ずるものと考えられる.

従って, 今回の実験に当っては, 抗生剤投与例の他に, 母乳栄養及び人工乳栄養の正常乳児, また, 消化器症状である, 便秘症及び下痢症の患児の腸内菌相を調査し, これについても比較検討した. 腸内菌相の組成は各種の因子に影響されているが⁵⁾, 乳児における, 母乳と人工乳という栄養法の違い⁶⁾, 便秘および下痢という消化管機能の変調^{7), 8)}, および, 抗生剤の投与は, いずれも, 腸内菌相の変動に大きな影響を持つ因子である. これら各群の間の腸内菌相の相違について比較検討し, これらの因子が, 腸内菌相の変動をもたらす機構について若干の考察を加えた.

〔I〕 母乳栄養児, 人工乳栄養児, 便秘症患児, 及び下痢症患児の腸内菌相

対象および方法

1. 対象

母乳栄養児は, 金沢市内総合病院小児科の母乳相談

を訪れた, 生後1ヶ月未満の健康乳児6名である. これらは, 消化器症状は訴えておらず, また, 完全母乳哺育で, 試料採取以前に人工乳を与えたことはない.

人工乳栄養児は, 金沢市内托児所の, 3~10ヶ月の健康乳幼児10名である. 試料採取の少なくとも2週間前より人工乳 (明治 FM-S) を授乳しており, 消化器症状は訴えていない. 離乳食は併用している.

便秘症の患児は, これを主訴として, 金沢大学小児科外来を訪れた患児2名, および, 金沢市内重症心身障害児施設 (2ヶ所) へ入院中の患児11名, 計13名で, 2~15才の普通食を食べている者を対象とした.

下痢症の患児は, これを主訴として, 金沢大学小児科外来を訪れた12名で, 試料採取以前に, 生菌製剤, 止痢剤を投与されていない者に限った. 2例を除き, 抗生剤は投与されていない. 年齢は2ヵ月から5才までである.

2. 試料の採取

母乳栄養児, 人工乳栄養児, 及び下痢症患児の糞便は自然排便により採取した. 便秘症患児の糞便は, 殆どが, 浣腸により採取した. 浣腸には無菌的な50%グリセリン液を適量使用した.

採取した糞便は, 直ちに滅菌シャーレに取り, 検索まで4℃で保存した. 試料の採取から細菌相の検索までは2時間以内に行った. 検体の保存及び運搬は空気中で行ない, 嫌気的環境は利用しなかった.

3. 便性状の検索

1) 一般性状: 色調, 硬度, 異常な臭い (酸臭, 腐敗臭) の有無, 粘液, 膿, 血液の有無について検索した.

2) pHの測定: 東洋pH試験紙を用い, 得られた糞便のpHを測定した.

A Study of the Intestinal Microflora of Children. Hiroshi Kitani, Department of Pediatrics School of Medicine, Kanazawa University.

3) 潜血: ヘマスティックス(マイルス・三共)を用い、潜血反応を調べた。

4) 還元糖: クリニスティックス及びクリニテスト(マイルス・三共)を用いて還元糖の有無を検索した。

4. 培養

1) 糞便の段階希釈液の作製: 変法 TGC 培地(ニッスイ)を 4.5 ml ずつ 8 本の試験管に分注し、そのうちの 1 本に 5 ml の所へ「しるし」をつけておく。糞便をエーゼを用いて、水面が「しるし」の所へ来るまで入れる。この試験管を十分混合し、その 0.5 ml を、次の 1 本へ移注する。このように、混合と移注をくり返して、 10^{-1} 倍～ 10^{-8} 倍の段階希釈液を作製した。尚、この操作は空気中で行った。

2) 使用した培地: 好気性菌分離用に、DHL 寒天培地(ニッスイ)、ドリガルスキー改良培地(ニッスイ)、PEA アザイド培地(栄研)、血液寒天培地、カンジダ GS 培地(栄研)、嫌気性菌分離用に、GAM 寒天培地(ニッスイ)、バクテロイデス培地(ニッスイ)、変法 FM 培地(ニッスイ)、Rogosa の培地^{9), 10)}、LBS 寒天培地(BBL)、TSN 寒天培地¹¹⁾の 11 種類を用いた。表 1 にこれらの培地の主な目的菌種、接種した段階希釈液の濃度、及び培養が、好気培養か嫌気培養かを示した。嫌気培養の培地は、作製から使用までの間は、後に述べる嫌気ジャーに入れて、容器内の空気を 10% 炭酸ガスと 90% 水素ガスで置換し、4℃で保存した¹²⁾。

3) 培養方法: 各寒天平板培地へ各段階希釈液 0.1 ml を接種し、コンラジ棒を用いて均等に塗布した。こ

の操作は、空気中で行ない、試料の保存、運搬、段階希釈液の作製と同様に、嫌気的環境は利用しなかった。

好気培養は 37℃ 48 時間後判定した。

嫌気培養法は、嫌気ジャーを用い、炭酸ガス置換法と室温触媒法を併用し、37℃ 72 時間培養後判定した。すなわち、接種の終わった培地を直ちに嫌気ジャーに入れ、ジャー内の空気を 3 回炭酸ガスで置換する。さらに、ジャー内の炭酸ガス濃度が 10% になるように、炭酸ガスを水素ガスで置換した。ジャー内には、あらかじめカタライザーを入れておき、残った酸素を室温触媒法を使って除去した。ジャー内が嫌気状態にあることを Disposable anaerobic indicator (BBL) により確認した。

4) 菌数の算定: 好気培養、嫌気培養共に、寒天平板上の集落の、同一と思われるものを数え、希釈倍数を乗じて菌数を算定した。

5) 菌の同定: 算定したそれぞれの代表的集落について、グラム染色性、形態学的性状、培養性状、及び生化学性状を調べた。嫌気培養の菌については、GAM 寒天平板にて好気培養試験を行った。偏性嫌気菌について、次の様な要領で定義した。

BEP グループ: 無芽胞性グラム陽性桿菌。BEP は、Bifidobacterium, Eubacterium, Propionibacterium を表す。これらの菌群は、培養性状、形態学的性状では、肉眼的、顕微鏡的に区別し難いので一括して算定することとした。

Lactobacillus: LBS 培地によく発育した、無芽胞性

表 1 使用培地

培地の種類	主として対象とした菌種	塗布した希釈液の 希釈倍数	培養法
DHL 寒天培地	Enterobacteriaceae	10^{-4} 10^{-6}	好気培養法
ドリガルスキー改良培地	Enterobacteriaceae, Bacillus, Streptococcus	10^{-6} 10^{-7}	
PEA アザイド培地	Streptococcus, Staphylococcus	10^{-4} 10^{-6}	
血液寒天培地	好気性菌全般, 好気性菌総菌数	10^{-6}	
カンジダ GS 培地	Yeast	10^{-3}	
GAM 寒天培地	嫌気性菌全般, 嫌気性菌総菌数	10^{-7} 10^{-8}	嫌気ジャーを用いた嫌気培養法
バクテロイデス培地	Bacteroides	10^{-6} 10^{-7}	
変法 FM 培地	Fusobacterium	10^{-4} 10^{-6}	
Rogosa の培地	BEP group	10^{-6} 10^{-7}	
LBS 寒天培地	Lactobacillus	10^{-4} 10^{-6}	
TSN 寒天培地	Clostridium perfringens	10^{-3}	

グラム陽性桿菌で、好気培養試験で発育を認めたものも含めた。

Clostridium: TSN 培地上で黒色集落を形成した、有芽胞グラム陽性桿菌 (*Clostridium perfringens*)。

Bacteroides: バクテロイデス培地に発育し、変法 FM 培地に発育しない、嫌気性のグラム陰性桿菌。

Fusobacterium: 変法 FM 培地に発育し、バクテロイデス培地に発育しない、嫌気性グラム陰性桿菌。

Peptococcus: 嫌気性グラム陽性球菌 (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) を便宜上総称したものである。

Veillonella: 嫌気性グラム陰性球菌。

好気性菌について次の要領で定義した。

E. coli, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Moraxella* は、Cowan の鑑別表¹³⁾に従って分類した。

Bacillus: 好気性の有芽胞グラム陽性桿菌。

Enterococcus: 好気性のグラム陽性球菌のうち、E F 寒天培地 (ニッスイ) の寒天平板に接種し、37℃ 48 時間培養で集落を形成したもの。

Streptococcus: 好気性グラム陽性球菌のうち、カタラーゼ試験陰性、かつ、EF 培地に発育しなかったもの。

Staphylococcus: 好気性のグラム陽性球菌のうち、カタラーゼ試験が陽性であったもの (*Micrococcus*, *Staphylococcus*) を便宜上総称した。

Candida: カンジダ GS 培地に発育した Yeast 形態の真菌。

成 績

母乳栄養児 6 例、人工乳栄養児 10 例の年令、性別、便性状、腸内菌相を一括して表 2 に示す。菌数は常用対数で表わし、空欄は、その菌が、用いた希釈倍数で検出されなかったことを示す。同様に、便秘症患児 13 例、下痢症患児 12 例について、表 3 に示す。

表 4 は、母乳児、人工乳児、便秘症患児、下痢症患児の 4 群について、それぞれ各菌の検出された例数 (検出率) と検出された症例について、菌数の常用対数の平均と標準偏差を示したものである。母乳児、人工乳児の乳児群に対する幼児の対照として、また、幼児が多い便秘症、下痢症に対する健康幼児の対照として、抗生剤投与群 43 例の抗生剤投与前の腸内菌相を、同様に各菌の検出例数 (検出率)、平均、標準偏差の形で、対照として示した。

1. 全般的傾向

まず、全般的に 10^8 以上、あるいは、これに近い菌数を示すものに、BEP グループと、*Bacteroides* があり、

殆どの例に検出された。 10^8 以上あらわれやすいものとして、*Peptococcus*, *Veillonella*, *Enterococcus*, *E. coli* があり、その他、*Lactobacillus*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Candida* の minor group がみられた。

2. 母乳児、人工乳児

次に、母乳児、人工乳児の乳児群と、対照幼児を比較すると、BEP グループに差はなかった。*Bacteroides* も、意外に差を認めなかった。*Peptococcus* 両者の間に差はなかったが、*Veillonella*, *E. coli*, *Enterococcus* は乳児に多い傾向を認めた。*Lactobacillus* が殆ど検出されないのが乳児の特徴であった。

母乳児と人工乳児の腸内菌相を比較すると、BEP グループ、*Bacteroides* に差はなかった。*Peptococcus*, *Enterococcus*, *E. coli* は人工乳児に多い傾向があった。1 例ではあるが人工乳児に *Citrobacter* が 8.00 検出され注目された。また、*Staphylococcus*, *Klebsiella* は検出率、菌数共母乳児に多い傾向があった。

3. 便秘症、下痢症

便秘症患児と正常幼児対照を比較すると、BEP グループ、*Bacteroides*, *Peptococcus* の他、minor group の *Veillonella*, *Enterococcus*, *E. coli* に著明な差はないが、*Lactobacillus* が、検出率は 100 % であるが、菌数が対照 8.04 に対し 6.14 と減少しているのが特徴的であった。

次に下痢症と対照を比較すると、*Bacteroides* が対照 9.44 に対し 8.53, *Lactobacillus* が対照 8.04 に対し 6.81 と減少していた。*E. coli* は対照 7.86 に対し 8.84 と増加、1 例ではあるが *Klebsiella* が 9.08 と増加していた。また *Citrobacter* と *Candida* が下痢症で多い傾向があった。

症例 40 はセフェロリジン、症例 41 はエリスロマイシン投与中に発症した下痢症であった。

〔Ⅱ〕抗生剤投与時の腸内菌相の変動

対象および方法

1. 対象

抗生剤投与の対象は、金沢大学小児科外来及び、金沢市内診療所を訪れた、1～15 才の上気道炎の患児で、抗生剤の投与が必要と認められた者である。症状は上気道炎症状のみで、少なくとも、抗生剤投与前に消化器症状は認めなかった。尚、ペニシリンアレルギー及びその他の過敏反応の既応のある患者や、検討薬剤投与前 5 日以内に、抗生剤の投与を行ったもの、ビ

ィフィズ菌製剤等、生菌製剤を併用した者は除外した。

2. 抗生剤の投与

シクラシリン (ACPC) はバストシリン細粒 (武田薬品) で体重 1 kg 当り 30 ~ 50 mg 力価を 1 日 3 回に分割し経口投与した。

アンピシリン (ABPC) はピクシリンドライシロップ (明治製菓) を体重 1 kg 当り 30 ~ 50 mg 力価を 1 日 3 回に分割し、経口投与した。

セファレキシン (CEX) はケフレックスシロップ用

細粒 (シオノギ製薬) を体重 1 kg 当り 30 ~ 50 mg 力価を 1 日 3 回に分割し、経口投与した。

エリスロマイシン (EM) はエリスロシンドライシロップ (大日本製薬) を体重 1 kg 当り 30 ~ 50 mg 力価を 1 日 3 回に分割し、経口投与した。

ミノサイクリン (MINO) はミノマイシン顆粒 (日本レダグリー) を体重 1 kg 当り 2 ~ 4 mg 力価を 1 日 2 回に分割し経口投与した。

抗生剤の投与期間は、5 剤共、次の条件に従った。すなわち、第 1 回目の採便前には投与せず、第 2 回目の

表 2 母乳栄養児、人工乳栄養児の便性状および腸内菌相

		母乳栄養児 (6 例)						人工乳栄養児 (10 例)									
症 例		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
		S.Y.	M.H.	M.N.	H.K.	K.N.	M.O.	A.N.	R.K.	I.N.	H.K.	S.S.	S.T.	H.R.	A.O.	K.O.	K.T.
年 令		25 d	15 d	21 d	14 d	27 d	30 d	7 m	6 m	7 m	3 m	6 m	5 m	4 m	7 m	10 m	6 m
性 別		♂	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
便性状	硬 さ	軟	泥状	軟	水様	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	泥状	泥状	軟	泥状	泥状
	pH	6.0	5.6	5.2	5.6	5.4	6.6	6.2	6.6	6.4	6.2	7.0	6.4	6.4	7.0	5.8	6.6
	粘 液	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
	膿	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	血 液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	潜 血	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
還元糖		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
総 菌 数		9.61	9.65	9.99	11.35	9.60	10.81	10.14	9.92	10.49	10.30	10.90	10.51	10.57	8.98	9.89	10.31
BEP group		9.49	8.90	7.04	11.18	9.56	10.48	10.08	9.04	10.32	10.14	10.59	10.20	8.78	8.04	9.67	10.26
Lactobacillus			7.74														
Bacteroides		7.18	9.46	9.95	10.88	8.61	10.30	9.11	9.78	9.34		10.04	9.78		8.90	8.92	8.77
Fusobacterium																	
Peptococcus										9.85		10.20		8.92			
Veillonella				8.00			10.00		8.86					9.36		9.30	
other Anérobés										※ 7.00							
Bacillus																	
Enterococcus		8.32	8.52			6.30	9.11	8.64	8.77		9.18	10.18	9.90	10.49		8.23	7.48
Staphylococcus		7.28		8.90	6.78						7.48		7.00				
E. coli		8.60	8.59		8.04	6.00	9.52	7.30		8.78	9.68	8.20	9.38	9.45	7.60		9.20
Klebsiella		8.48	6.48		8.30		7.70						7.30				
Citrobactor										8.00							
other Aerobés										7.00*							
Candida																	

d: 日齢, m: 月齢, y: 年令, 菌数は常用対数 (以下同様)

※ Clostridium * Enterobacter

表 3 便秘症患児、下痢症患児の便性状および腸内菌相

症 例		便 秘 症 患 児 (13例)													下 痢 症 患 児 (12例)											
		17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
A.N. Y.K. M.H. M.S. M.T. M.Y. I.N. H.N. M.H. K.M. Y.U. T.T. K.S. A.Y. M.T. T.Y. H.Y. K.Y. H.F. K.T. N.M. K.Y. K.N. R.N. K.I.		15y	7 y	12y	12y	5 y	10 y	15 y	13y	2 y	6 y	9 y	11y	11y	6m	1 y	2 y	5 y	8m	3 y	1 y	2 y	8m	1 y	8m	2m
年 令		♀	♂	♀	♂	♀	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♂	♀	♀	♂	♀	♂	♀	♂	
性 別		♀	♂	♀	♂	♀	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♂	♀	♀	♂	♀	♂	♀	♂	
便 性 状	硬 さ	硬	軟	硬	硬	粘土状	軟	硬	硬	硬	泥状	硬	硬	硬	泥状	軟	水様	水様	水様	水様	泥状	泥状	泥状	泥状	泥状	
	p H	6.4	7.2	5.6	6.2	5.8	7.4	6.8	7.2	6.6	6.6	7.4	7.2	7.2	5.4	6.4	5.8	6.0	6.2	8.0	5.6	6.0	6.0	6.2	5.2	
	粘 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	+	++	+	++	+	
	膿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
	血 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
便 性 状	潜 血	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++	++	++	++	-	++	-	+	
	還元糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	++	-	-	-	-	
総 菌 数		10.18	10.14	10.31	8.55	10.82	10.51	9.19	9.83	9.97	10.04	8.87	9.48	10.14	8.57	10.53	10.15	9.14	10.02	7.18	9.72	10.96	10.14	10.33	9.70	10.31
BEP group		8.86	9.20	10.30		10.53	10.08	8.85	8.95	9.56	9.68	7.00	8.20	9.95	8.57	10.49	10.15		9.48		10.28	9.04	10.23			9.85
Lactobacillus		5.48	5.00	5.60	6.40	8.30	6.18	5.70	5.00	6.74	5.60	6.40	5.48	8.04	6.20	5.32	6.97	6.51	7.00		9.20	6.72	6.59			
Bacteroides		10.15	10.04	8.00		10.38	10.28	8.70	9.77	9.70	9.08	8.60	9.30	9.65		8.08	6.48	9.08		4.78	10.79	9.18	9.40	9.04		9.93
Fusobacterium																										
Peptococcus		9.00			9.86					8.30	8.30					9.43										
Veillonella		6.23								7.71	9.65			7.69												
other Anerobes																								8.04		
Bacillus				5.51		8.11			7.30		8.17		8.70	7.70									8.30			
Enterococcus		5.30	7.20	8.49	8.20	8.04	6.15	8.54	7.18	8.26	8.23	8.18	7.94	7.90	6.46	8.57	6.20	8.15	6.76		8.43	9.73	10.04	8.45	8.68	9.54
Staphylococcus										5.30	5.95	6.30	5.66			6.04		5.00				7.70	6.46			
E. coli		8.75	8.46	7.67	8.28	8.20	9.20	6.30	6.30	8.54	7.04	8.26	8.45	7.81				7.34	9.87	7.11	9.70	9.46	9.18			9.20
Klebsiella				6.00										7.70										9.08		
Citrobacter				6.00		6.30				6.00	6.48									6.30				6.85	8.32	
other Aerobes				6.00*							6.00*											8.48*			9.30*	
Candida				4.30	4.60		4.90			4.00	4.48							5.72			5.11	5.41	6.23		6.52	

※ Clostridium • Enterobacter

採便迄に2～3日間服用しており、第3回目の採便より少くとも2日前に投与が中止しているようにした。

また、皮疹等過敏症状が出現したり、下痢、便秘等、消化器症状が現われた時は、直ちに投与を中止し、報告するよう家族に徹底した。

3. 試料の採取

抗生剤投与便の検索の時期は、上述した如く、投与開始前、投与開始後2～3日目の投与中、及び投与中止後2～6日目とした。

試料は自然排便による糞便より得た。試料の保存及び運搬は、〔I〕に準じて行なった。

4. 便性状の検索及び培養

便性状の検索及び細菌学的検索は〔I〕に準じて行なった。

成 績

表5～表9に、各抗生剤について、投与前、投与中、投与中止後の、便性状及び腸内菌相を一括して示す。菌数は常用対数、空欄はその菌が、用いた希釈倍数で検出されなかったことを表わす。

BEPグループ、Lactobacillus, Bacteroides, E.coliの4菌群について、投与前、投与中、投与中止後の変動を、ACPCは図1(a)～(d)、ABPCは図2(a)～(d)、CEXは図3(a)～(d)、EMは図4(a)～(d)、MINOは図5(a)～(d)にそれぞれ図示した。縦軸に菌数の常用対数、横軸に、B: 投与前、I: 投与中、A: 投与中止後をとった。

1. ACPC 投与例 (表5, 図1)

表4 母乳栄養児、人工乳栄養児、便秘症患児、下痢症患児の腸内菌相

	母 乳	人 工 乳	便 秘 症	下 痢 症	対 照
(pH)	(5.6±0.6)	(6.2±0.6)	(6.7±0.6)	(6.1±0.7)	(6.3±0.4)
総 菌 数	10.17±0.74	10.21±0.52	9.85±0.65	9.73±1.02	10.17±1.53
BEP group	9.44±1.43 6 (100)	9.71±0.82 10 (100)	9.26±0.99 12 (92)	9.76±0.68 8 (67)	9.62±0.91 40 (93)
Lactobacillus	7.74 1 (17)	0 (0)	6.14±1.04 13 (100)	6.81±1.0 8 (67)	8.04±1.25 34 (79)
Bacteroides	9.40±1.33 6 (100)	9.33±0.48 8 (80)	9.47±0.75 12 (92)	8.53±1.85 9 (75)	9.44±0.97 40 (93)
Fusobacterium	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.31±1.75 5 (12)
Peptococcus	0 (0)	9.66±0.66 3 (30)	8.87±0.74 4 (31)	9.43 1 (8)	9.08±0.57 13 (30)
Veillonella	9.00 2 (33)	9.17±0.27 3 (30)	7.82±1.40 4 (31)	8.23 2 (17)	7.62±1.64 17 (40)
Bacillus	0 (0)	0 (0)	7.58±1.12 6 (46)	8.30 1 (8)	8.21±0.74 8 (9)
Enterococcus	8.06±1.22 4 (67)	9.11±1.03 8 (80)	7.66±0.97 13 (100)	8.27±1.31 11 (92)	8.10±1.02 31 (72)
Staphylococcus	7.65±1.11 3 (50)	7.24 2 (20)	5.78±0.44 4 (31)	6.30±1.12 4 (33)	6.11±0.93 10 (23)
E. coli	8.15±1.31 5 (83)	8.64±0.91 8 (80)	7.89±0.92 13 (100)	8.84±1.13 7 (58)	7.86±0.84 40 (93)
Klebsiella	7.74±0.90 4 (67)	7.30 1 (10)	6.85 2 (15)	9.08 1 (8)	6.64±0.95 11 (24)
Citrobacter	0 (0)	8.00 1 (10)	6.20±0.24 4 (31)	7.16±1.04 3 (25)	6.36±1.07 6 (14)
Candida	0 (0)	0 (0)	4.46±0.34 5 (38)	5.58±0.68 7 (58)	4.81±0.86 20 (47)

平均 ± 標準偏差
例数 (検出率)

表5 ACPC 投与例の便性状および腸内菌相

症 例	42			43			44			45			46			47			48		
	N. S.			T. N.			S. S.			A. O.			M. N.			K. M.			Y. Y.		
年 令	2 y			4 y			5 y			2 y			4 y			4 y			7 y		
性 別	♀			♂			♀			♂			♀			♂			♂		
	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後
便 性 状	軟	軟	軟	硬	軟	軟	硬	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟
硬 さ	5.8	6.0	5.8	6.0	6.2	7.4	6.2	6.4	7.4	6.4	6.2	6.3	6.0	6.2	6.2	6.0	5.2	7.2	6.5	7.0	5.8
pH	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
粘 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
膿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
潜 血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
還元糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
総 菌 数	10.26	10.26	10.00	10.72	10.82	10.48	10.59	10.49	10.51	9.86	9.15	9.61	10.51	10.18	10.28	9.20	9.45	9.11	10.67	10.26	9.97
BEP group				8.04	9.36	9.28	9.18	8.81	8.38				10.00	9.86	9.51		8.48	7.57	10.28	9.15	8.95
Lactobacillus	9.60	9.26	8.04	8.04	9.36	9.28	9.78	9.23	9.00	7.83	7.90	7.84	9.60	8.38	9.49	6.66	6.90	5.60	9.60	9.00	9.30
Bacteroides	9.80	9.74	9.30	10.40	10.64	9.78	10.49	10.43	10.48	9.63	9.11	9.58	10.23	9.78	10.11	8.98	9.40	9.11	10.23	10.18	9.78
Fusobacterium																					
Peptococcus	9.78	9.59	9.00							9.43									9.78		
Veillonella				10.43	10.68	10.32										8.32					
other Anaerobes																6.11					
Bacillus			8.11				7.48			8.41	8.48	8.23								8.57	
Enterococcus								8.34	8.32												
Staphylococcus													8.78	8.75	7.95						
E. coli	9.08	8.38	9.00	8.77	9.11	8.00	7.90	9.04	8.58	7.30	7.18	7.48	8.00	8.85	7.48	8.48	8.41	5.60	9.08	8.78	7.30
Klebsiella					7.18		7.30	7.18	7.30											7.90	8.04
Citrobacter																		6.86			
other Aerobes																		6.04*			
Candida																					

* Clostridium * Enterobacter

表6 ABPC 投与例の便性状および腸内菌相

症 例	49			50			51			52			53			54			55		
	T. S.			M. H.			S. N.			T. K.			T. S.			M. Y.			Y. M.		
年 令	4 y			4 y			4 y			3 y			6 y			7 y			5 y		
性 別	♂			♂			♂			♂			♀			♀			♂		
	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後
便 性 状	軟 6.2	軟 6.0	軟 5.6	軟 6.6	軟 5.8	軟 6.6	軟 5.6	軟 6.0	軟 5.8	軟 7.6	軟 5.8	軟 6.0	軟 7.6	軟 5.8	軟 6.4	軟 6.6	軟 6.2	軟 6.6	硬 6.6	水様 6.7	軟 6.5
硬 さ	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	++	-	+	-	-	-
pH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
粘 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
膿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血 液	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-
潜 血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
還元糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
総 菌 数	10.08	9.97	10.38	9.36	10.32	10.90	10.79	10.80	10.71	10.90	10.71	10.90	10.23	10.58	10.72	10.70	10.38	10.34	10.04	10.38	10.38
BEP group	8.75			7.90	8.43	10.04	7.11	10.59	8.65	10.75	8.65	10.75	8.58	10.60	9.43	10.30	9.43	10.30		7.70	
Lactobacillus				8.00	8.76	9.30	8.30	8.60	8.15	9.86				9.30	8.34	8.00					
Bacte roides	9.90	9.90	10.26	10.70	9.30	10.20	10.28	10.23	10.68	10.51	10.26	10.20	10.15	10.48	9.95	10.38	8.97	8.81	9.66		
Fusobacterium																					
Peptococcus								7.78	10.00	8.38										9.30	
Veillonella				8.95	9.60			9.00					9.30				+	8.83			
other Anerobes																					
Bacillus						7.00		9.30							9.30		8.40				
Enterococcus					10.68	7.95		9.90					8.53	8.58							
Staphylococcus																					
E. coli	9.51	9.15	9.78	8.08	8.11	8.98	9.00	9.30	9.90	9.90	9.00	7.90	9.32	9.60	9.00	10.30	9.00	7.85	10.26		
Klebsiella			7.00						7.00				8.00		7.00	10.48	7.90	10.00			
Citrobacter								*													
other Aerobes				8.43*	7.60*			7.78											7.00	7.85	
Candida																					

* Streptococcus * Proteus + Clostridium

表7 CEX 投与例の便性状および腸内菌相

症 例	56			57			58			59			60			61			62			63			64		
	N. N.			M. K.			K. T.			K. N.			Y. O.			E. M.			K. A.			K. F.			M. F.		
年 令	3 y			2 y			4 y			4 y			4 y			1 y			1 y			1 y			11 y		
性 別	♂			♂			♂			♂			♀			♀			♀			♂			♀		
	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後
便 状	軟	軟	硬	軟	軟	軟	軟	軟	硬	軟	軟	硬	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	硬	泥状
pH	5.4	6.2	6.4	6.2	5.8	5.6	6.2	5.8	7.0	6.2	5.8	6.2	6.8	6.4	6.8	7.6	6.2	6.6	5.8	6.2	6.8	6.6	6.2	6.0	5.8	7.0	6.4
粘 液	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
膿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
潜 血	++	+	-	-	++	+	-	-	+	-	-	-	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
還元糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
総 菌 数	10.58	10.52	10.79	10.55	10.88	10.71	11.01	10.39	11.16	9.77	9.90	9.79	10.58	10.27	10.60	11.02	10.78	9.91	9.31	9.61	9.26	10.05	10.41	10.25	8.69	10.57	9.32
BEP group	10.11	9.00	10.53	10.43	10.30	10.68	10.77	8.85	9.43	9.65	8.78	9.54	9.92	10.08	9.15	11.00	10.58	9.18	8.15	9.26	8.00	9.54	10.04	9.57	8.48	10.15	9.30
Lactobacillus	8.08	5.30	5.70	8.62	8.30	5.70	6.08	8.41	7.26	9.56	7.26	9.56	9.08	8.40	9.20	7.36	6.78	8.89	9.23	9.23	9.83	10.08	10.15	7.78	6.90	5.48	
Bacteroides	10.40	10.45	10.43	8.85	10.74	9.38	10.53	10.32	11.15	8.95	9.56	9.41	10.36	9.82	10.58	8.85	10.26	9.61	8.89	9.23	9.23	9.83	10.08	10.15	8.00	10.36	8.00
Fusobacterium				7.46				8.51	6.26	5.00			9.11	6.51												5.90	
Peptococcus	9.60			9.00			9.78						9.00			5.78	5.48	7.46				5.90	5.95		6.56		5.00
Veillonella	6.48	7.08		9.46		6.97							5.70	※													
other Anaerobes													5.45														
Bacillus																		8.20									
Enterococcus	7.95	7.11	8.08	9.04	8.18	8.76	9.51	7.85	7.95	8.43	9.58	7.46	7.60		6.41	9.36	9.15	8.49	8.86	8.76	7.26	8.95	9.23	7.48	7.70	7.30	
Staphylococcus	5.90					7.48					5.60				5.00			5.90						5.30			
E. coli	7.65	6.90	7.69	9.58	8.08	7.78	7.38	9.43	8.15	7.23	6.76	7.48	8.86	8.15	8.45	8.85	9.43	8.68	8.34	6.73	6.08	7.63	9.08	6.63	7.48	7.98	7.04
Klebsiella				7.30	7.85	6.54		8.30	5.00				7.00					7.00		6.20							
Citrobacter							7.72																				
other Aerobes									6.18*							7.48*	7.00*	7.30*									
Candida	5.26	5.57	5.32	4.00	5.15		6.51	5.77	5.32	6.28	5.30		4.00	6.11	6.32	5.88	4.48	4.60	4.30	4.60	4.30		6.34		5.28	4.00	4.00

* Clostridium * Proteus

表9 MINO 投与例の便性状および腸内菌相

症 例	75				76				77				78				79				80				81				82				83				84			
	M. N.				K. S.				K. M.				N. N.				K. K.				M. M.				K. A.				A. F.				H. D.				K. F.			
年 令	4 y				12 y				15 y				7 y				13 y				15 y				14 y				9 y				8 y				8 y			
性 別	♂				♂				♂				♀				♂				♀				♂				♀				♂				♂			
	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後							
硬 さ	軟	軟	硬	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟	軟							
	7.4	7.8	7.8	6.2	5.8	5.6	6.8	6.6	7.6	6.2	6.0	6.8	6.4	5.8	6.2	6.0	6.8	7.2	6.4	5.8	6.2	5.8	6.2	5.8	6.2	5.8	6.2	5.8	6.4	6.2	6.2	6.2	5.8							
pH	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
粘 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
膿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
血 液	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
潜 血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
還元糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
総 菌 数	10.82	11.55	11.06	10.26	10.64	9.97	9.38	10.54	9.79	10.23	10.63	10.69	10.86	9.89	9.61	10.87	9.64	10.36	9.15	10.60	9.96	9.42	9.82	8.88	10.39	10.24	9.68	9.68	10.21	10.12	10.12	10.12	10.12							
	10.74	10.46	10.60	10.26	9.51	9.91	7.60	9.30		10.23	10.36	10.63	10.86	8.99	9.29	10.65	9.11	9.60	8.48	9.74	9.00	9.18	9.54	8.08	9.34	8.11	9.23	9.64	9.30	9.30	9.30	9.30								
BEP group	9.04						6.61	5.78	5.48					7.78		9.78			8.68	9.91	9.28			7.43	6.26	6.70	6.49	5.30												
Lactobacillus																																								
Bacteroides	9.78	11.43	10.86	10.60	8.88	8.70	10.46	8.78	7.30	7.48	10.30	9.75	7.00	9.83	9.34	10.36	8.95	9.94	8.78	10.42	9.76	8.78	9.30	8.78	10.30	10.11	9.49	8.00	10.15	10.04										
Fusobacterium	9.57				5.85			7.30			6.76	5.00										6.98																		
Peptococcus						9.00																8.70	9.00		9.30	9.60														
Veillonella	7.30	10.60				8.48	9.30									5.00																								
other Anaerobes																																								
Bacillus																																								
Enterococcus	8.53	9.59	9.20	8.04	7.15	8.40	7.81	8.81	9.04	8.04	7.85	9.20	5.90	5.95	5.48	7.60	9.32	10.00	7.23	8.85	8.70	6.40	8.08	7.60	8.18	7.88	5.30	8.08	8.54	8.36										
Staphylococcus	5.30			5.00	6.32	5.48										7.00	7.18					5.00	6.60					5.60												
E. coli	6.78	9.63	9.08	6.90	7.78	8.04	8.30	8.73	9.46	7.48	6.53	8.38	7.18	7.20	6.43	6.26	7.48	6.56	7.43	6.73	7.18	7.70	7.18	5.90	7.00	5.78	6.75	7.63	7.70											
Klebsiella	7.18	10.00	8.48			8.26	8.28	9.18										6.67																						
Citrobacter			6.48			7.98	7.85	6.51	5.60																															
other Aerobes																																								
Candida	4.30					4.30	4.70	5.36	4.81					4.30		4.00				7.30*												4.30	5.04							

* Moraxella • Proteus

表10 抗生剤投与による腸内菌相の変動

	ACPC (7例)			ABPC (7例)			CEX (9例)			EM (10例)			MINO (10例)		
	投与 前	投与 中	投与 中止後	投与 前	投与 中	投与 中止後	投与 前	投与 中	投与 中止後	投与 前	投与 中	投与 中止後	投与 前	投与 中	投与 中止後
pH	6.1±0.2	6.2±0.5	6.6±0.7	6.2±0.3	6.6±0.5	6.2±0.5	6.3±0.6	6.2±0.4	6.4±0.4	6.3±0.4	6.0±0.2	6.5±0.5	6.3±0.5	6.3±0.6	6.5±0.8
総菌数	10.26±0.51	10.09±0.54	9.99±0.47	10.64±0.29	10.13±0.38	10.51±0.17	10.17±0.75	10.37±0.38	10.20±0.63	9.72±0.70	9.60±0.53	9.58±0.48	10.11±0.62	10.38±0.52	10.01±0.57
BEP group	9.38±0.87 4 (57)	9.13±0.47 5 (71)	8.74±0.70 5 (71)	9.71±0.97 7 (100)	8.20±0.79 3 (43)	8.96±0.98 5 (71)	9.78±0.91 9 (100)	9.67±0.65 9 (100)	9.49±0.74 9 (100)	9.45±0.70 10 (100)	8.95±0.64 9 (90)	9.23±0.78 6 (60)	9.70±1.01 10 (100)	9.44±0.64 10 (100)	9.51±0.75 9 (90)
Lactobacillus	8.82±1.10 7 (100)	8.58±0.84 7 (100)	8.36±1.28 7 (100)	8.67±0.78 5 (71)	7.76±0.53 3 (43)	8.56±0.46 5 (71)	7.90±1.24 7 (78)	6.89±1.19 5 (56)	7.37±1.36 6 (67)	7.15±1.00 8 (80)	6.10±0.93 5 (50)	5.95±0.55 6 (60)	7.97±1.15 7 (70)	6.81±1.82 4 (40)	7.15±1.58 3 (30)
Bacteroides	9.97±0.49 7 (100)	9.90±0.51 7 (100)	9.82±0.39 7 (100)	10.09±0.54 7 (100)	9.78±0.55 6 (86)	10.25±0.26 7 (100)	9.41±0.84 9 (100)	10.09±0.45 9 (100)	9.77±0.87 9 (100)	9.18±0.84 8 (80)	9.37±0.51 9 (90)	9.32±0.56 9 (90)	8.80±1.12 9 (90)	10.16±0.65 10 (100)	9.56±0.62 10 (100)
Fusobacterium	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.68 2 (22)	6.32±1.01 3 (33)	7.20 2 (22)	5.80 2 (20)	5.70 1 (10)	6.45 1 (10)	9.57 1 (10)	6.55±0.60 5 (50)	5.00 1 (10)
Peptococcus	9.66±0.16 3 (43)	9.59 1 (14)	9.00 1 (14)	8.08 2 (29)	0 (0)	9.65 2 (29)	9.39 2 (22)	9.30 2 (22)	0 (0)	9.39 2 (20)	9.18 1 (10)	0 (0)	8.83±0.37 4 (40)	9.30 2 (20)	0 (0)
Veillonella	9.38 2 (29)	10.68 1 (14)	10.32 1 (14)	8.98 2 (29)	0 (0)	9.45 2 (29)	6.68±1.42 5 (56)	5.97±0.41 3 (33)	6.63±0.96 4 (44)	7.72±1.41 5 (50)	6.98±1.14 5 (50)	5.95 1 (10)	6.93±1.44 3 (30)	9.95 2 (20)	5.00 1 (10)
Bacillus	7.95 2 (29)	8.48 1 (14)	8.30±0.19 3 (43)	8.53±1.08 3 (43)	0 (0)	8.40 1 (14)	8.20 1 (11)	0 (0)	0 (0)	7.98 2 (20)	7.30 1 (10)	6.80 2 (20)	0 (0)	7.77 2 (20)	0 (0)
Enterococcus	8.78 1 (14)	8.55 2 (29)	8.14 2 (29)	10.29 2 (29)	8.24 2 (29)	8.58 1 (14)	8.60±0.67 9 (100)	8.39±0.86 8 (89)	7.74±0.70 8 (89)	7.60±0.67 9 (90)	7.43±0.95 9 (90)	7.61±0.91 10 (100)	7.58±0.79 10 (100)	8.20±1.02 10 (100)	8.13±1.50 10 (100)
Staphylococcus	8.30 1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.90 2 (22)	0 (0)	5.85±0.97 4 (44)	6.04±0.50 3 (30)	6.85 2 (20)	5.93±1.10 3 (30)	5.73±0.77 4 (40)	6.17±0.90 3 (30)	5.54 2 (20)
E. coli	8.37±0.62 7 (100)	8.54±0.61 7 (100)	7.63±1.01 7 (100)	8.70±0.61 6 (86)	9.14±0.65 6 (86)	9.42±0.66 7 (100)	8.11±0.78 9 (100)	8.06±1.03 9 (100)	7.55±0.80 9 (100)	7.35±0.25 8 (80)	7.18±0.78 6 (60)	7.46±0.76 9 (90)	7.18±0.55 10 (100)	7.47±1.04 10 (100)	7.44±1.24 10 (100)
Klebsiella	7.30 1 (14)	7.69±0.55 4 (57)	7.67 2 (29)	7.00 1 (14)	9.49±1.07 3 (43)	7.30±0.42 3 (43)	6.58±0.92 4 (44)	7.45±0.90 3 (33)	6.54 1 (11)	5.68±0.35 3 (30)	6.09 2 (20)	7.26 2 (20)	7.72 2 (20)	9.14 2 (20)	8.11±1.05 3 (30)
Citrobacter	0 (0)	0 (0)	6.86 1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.72 1 (11)	0 (0)	0 (0)	5.78 2 (20)	5.72 2 (20)	6.93±1.16 5 (50)	6.29±1.20 3 (30)	7.85 1 (10)	6.49 2 (20)
Candida	0 (0)	0 (0)	6.04 1 (14)	7.00 1 (14)	7.85 1 (14)	0 (0)	5.07±0.85 8 (89)	5.37±0.81 9 (100)	4.97±0.77 6 (67)	4.45±0.47 8 (80)	5.22±0.54 5 (50)	5.10±0.49 8 (80)	4.33±0.29 3 (30)	4.49±0.52 4 (40)	5.00±0.56 4 (40)

平均±標準偏差
例数(検出率)

シクラシリン投与例では、総菌数、BEP グループ、Lactobacillus, Bacteroides, E.coli について有意な変動を認めなかった。その他の菌についても有意な変動を認めなかった。

2. ABPC 投与例 (表 6, 図 2)

本剤投与による下痢症の発現は 2 例 (症例 54, 症例 55) に認め、いずれも服用 3 日目から発現し、下痢回数は 1 日数回から 8 ~ 10 回におよんだ。しかし、本剤投与中止後 2 日目頃から有形成し、排便回数も 2 ~ 3 回に減少した。

症例 53 は、服用 2 日目から泥状便となったが、服用中止翌日より正常化した。

7 例の総菌数についてみると、症例 50 で 10.72 から 9.36 へ著明に減少した以外は、わずかな減少を認めただけであった。BEP グループは投与中有意 ($P = 0.01$) に減少した。Lactobacillus も投与中著明に減少した。Bacteroides は症例 54 で著明に減少した以外は有意な変動を認めなかった。E.coli は 3 例に減少傾向をみたが、残りの 3 例では逆に著明な増加を示した。その他の菌群では、Peptococcus, Veillonella, Bacillus,

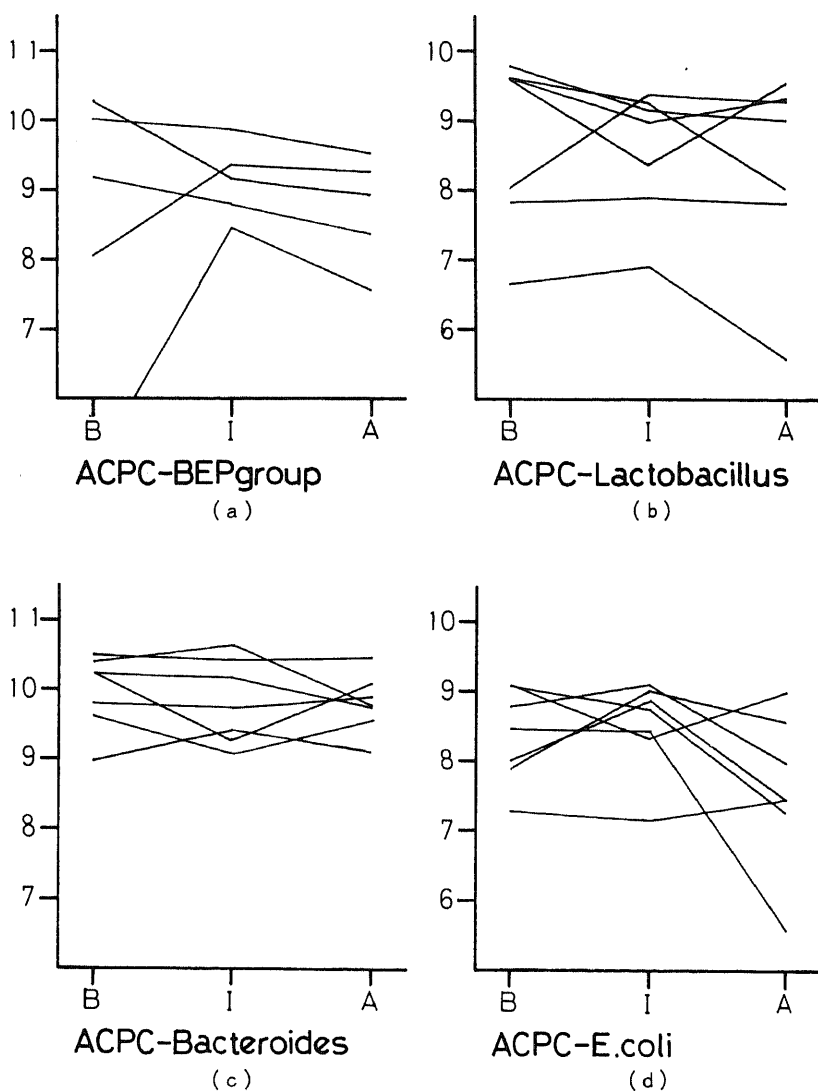


図1 ACPC 投与時の腸内菌相の変動

縦軸：菌数の常用対数，B：投与前，I：投与中，A：投与中止後

Enterococcus は減少し, Candida は増加した。Klebsiella は3例で増加した。

泥状便を認めた症例 53 では, BEP グループが 10.75 から 8.58, Lactobacillus が 9.86 から検出不能へ, それぞれ著明に減少し, 逆に E.coli が 7.90 から 9.32, Klebsiella が, 検出不能から 8.00 へ著明に増加していた。

下痢症を発症した症例 54 は, BEP グループが 10.60 から検出不能, Lactobacillus が 8.34 から検出不能, Bacteroides が 9.95 から検出不能と, 正常腸内

菌相で優位を示す嫌気性菌群が著明に減少し, これと対称的に, E.coli が 9.00 から 10.30, Klebsiella が 7.00 から 10.48 と著明に増加し, 総菌数としては大きな変動はなかった。

もう1例の下痢症発現例である症例 55 では, BEP グループが 10.30 から検出不能へ著明に減少し, E.coli も 7.85 から検出不能へ減少したが, Klebsiella が検出不能から 10.00 へ著明に増加し, 総菌数としては, わずかな減少をみたのみであった。

以上, 泥状便及び下痢症の3例に共通してみられる

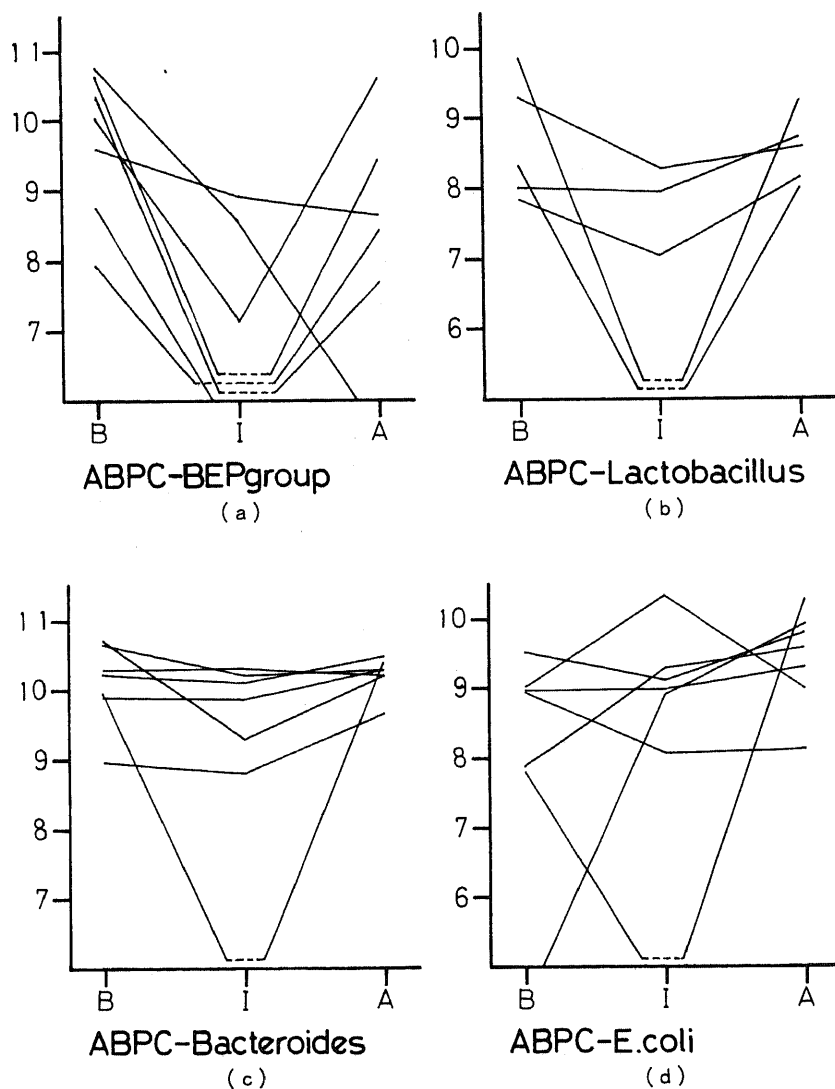


図2 ABPC 投与時の腸内菌相の変動

縦軸：菌数の常用対数, B：投与前, I：投与中, A：投与中止後

点は、BEP グループ、Lactobacillus、Bacteroides の嫌気性菌群の減少と、E.coli または Klebsiella の著明な増加であった。

3. CEX 投与例 (表 7, 図 3)

セファレキシン投与例 9 例について、総菌数に有意な変動は認めなかった。BEP グループは 4 例で増加、5 例で減少するが、一定の傾向は認めなかった。Lactobacillus は症例 56 を除き、投与中減少する傾向をみた。Bacteroides は 3 例 (症例 57, 症例 61, 症例 64) で著明に増加する以外、有意な変動を認めなかつ

た。E.coli は 4 例で増加、5 例で減少するが、一定の傾向は認めなかった。その他の菌群では、Fusobacterium, Veillonella, Staphylococcus で減少、Klebsiella, Candida で増加傾向を認めた。

4. EM 投与例 (表 8, 図 4)

エリスロマイシン投与例 10 例について、総菌数は平均で 9.72, 9.60, 9.58 と全体に低めだが、有意な変動は認めなかった。BEP グループは、2 例で増加、7 例で減少するが、平均では 9.45 から 8.95 と減少傾向があった。Lactobacillus は検出された 8 例全てで減少して

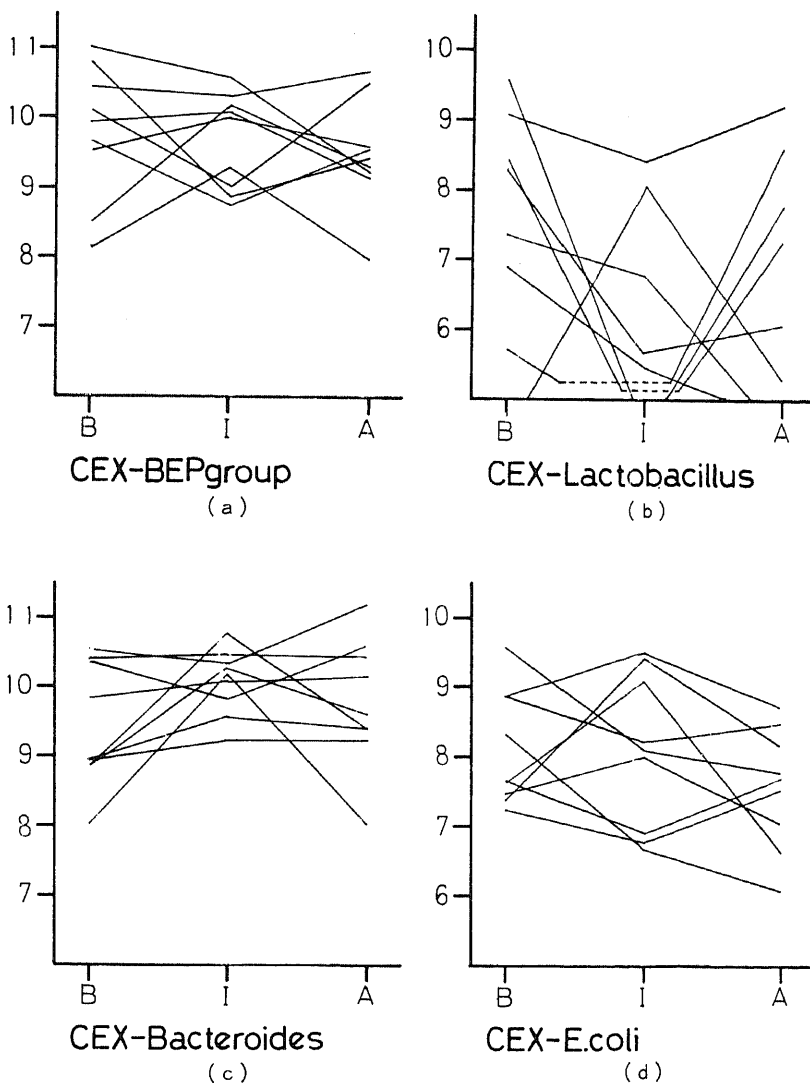


図3 CEX 投与時の腸内菌相の変動

縦軸：菌数の常用対数，B：投与前，I：投与中，A：投与中止後

おり、有意に減少した。(P = 0.01) Bacteroides は 5 例で増加、2 例で減少するが、一定の傾向は認めなかった。E.coli は 4 例で減少、2 例で増加し、平均では 7.35 から 7.18 と減少する傾向があった。その他の菌群では、Veillonella, Bacillus が減少、Fusobacterium, Peptococcus, Enterococcus, Staphylococcus, Klebsiella, Citrobacter に有意な変動なく、Candida は増加傾向があった。

5. MINO 投与例 (表 9, 図 5)

ミノサイクリン投与例 10 例について、総菌数, BEP

グループ, E.coli に有意な変動は認めなかった。Lactobacillus は、1 例で増加、6 例で減少したが、平均で 7.97 から 6.81 と、有意に減少した。(P = 0.05) Bacteroides は、8 例で増加、2 例で減少したが、平均で 8.80 から 10.16 と有意に増加した。(P = 0.02) その他の菌群では、Peptococcus, Veillonella, Enterococcus, Staphylococcus, Klebsiella, Candida が増加、Fusobacterium が減少する傾向があった。

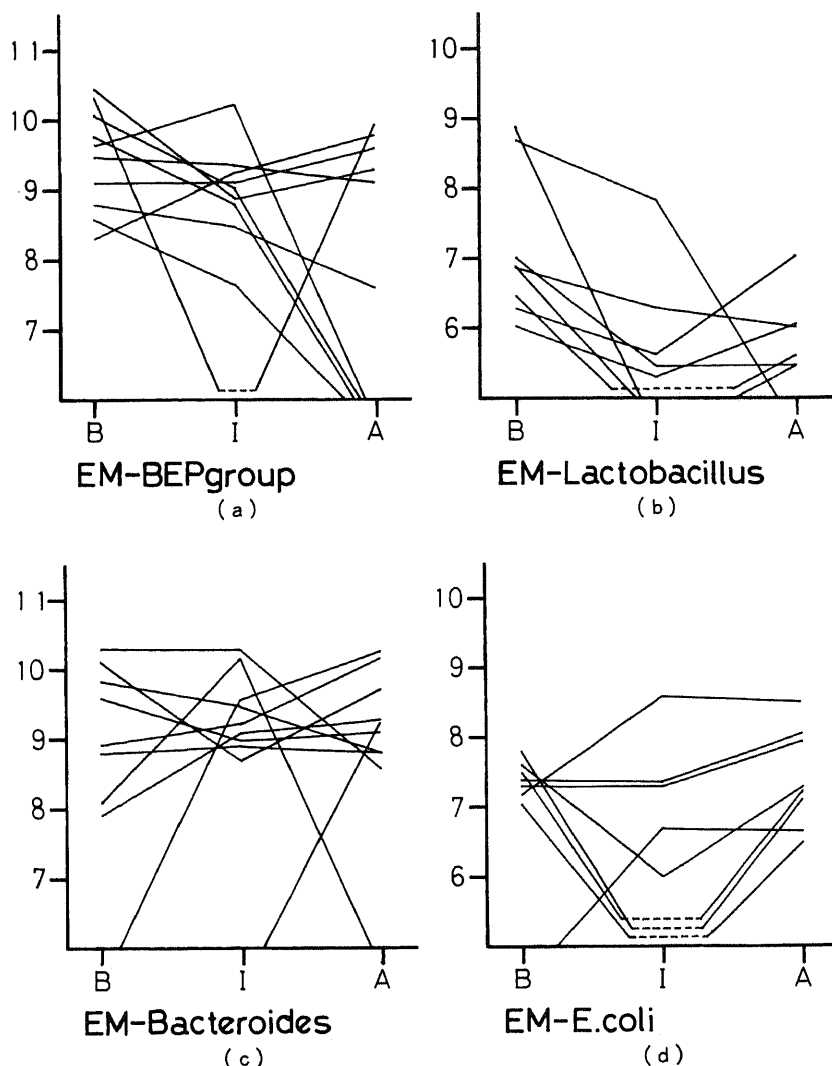


図4 EM 投与時の腸内菌相の変動

縦軸：菌数の常用対数, B：投与前, I：投与中, A：

縦軸：菌数の常用対数, B：投与前, I：投与中, A：投与中止後

考 察

1. 嫌気培養法

近年、嫌気培養法の発達に伴い、Bifidobacterium, Bacteroides, Eubacterium, Peptostreptococcus などの autochthonous flora (自生菌) が腸内菌相の主流を占め、糞便 1 g 当りの細菌数は 10^{11} を上回ることが判ってきた¹⁴⁾。これらの研究は、最近急速な進歩をとげた嫌気培養法である、Roll tube 法¹⁵⁾や Anaerobic chamber method^{16), 17)}を用いており、嫌気ジャーを使

用した方法より 2～10 倍の生菌数が得られている⁴⁾。我々の研究では、試料を保存運搬する時、また、10 倍段階希釈液を作製し、寒天平板培地へ塗布する操作は、すべて空気中で行なっており、酸素に敏感な嫌気性菌のなかには、当然、死滅あるいは発育を抑制されるものがあることは十分予想される。嫌気性菌用培地の保存に嫌気的環境を用い¹²⁾、また、空気中での操作の時間ができるだけ短くなるように努めたが、総菌数の平均で糞便 1 ml 当り 10.17 と、容量単位と重量単位の違いはあるが、1桁低い数値を得たのは、このような嫌気培

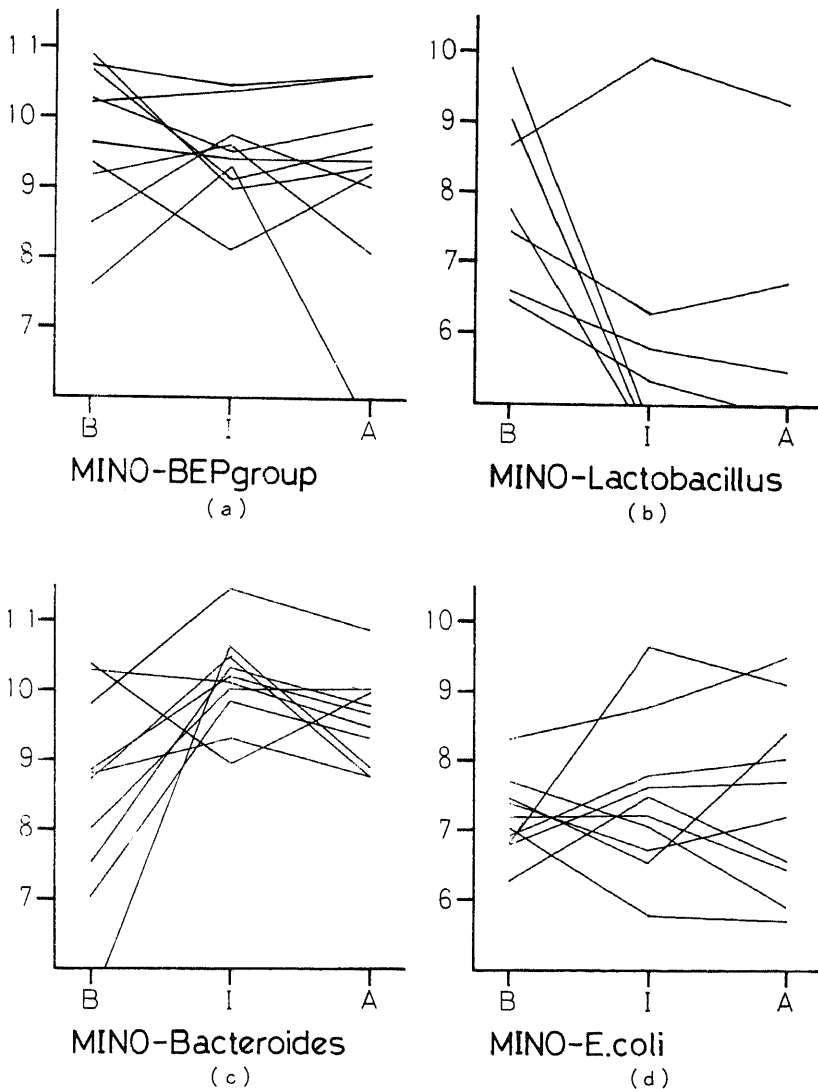


図5 MINO 投与時の腸内菌相の変動

縦軸：菌数の常用対数，B：投与前，I：投与中，A：投与中止後

養法の不備が原因と思われる。

2. 母乳児, 人工乳児の腸内菌相

Bullen ら¹⁸⁾ は母乳児と人工乳児の腸内菌相を比較し, 母乳児は人工乳児より, 糞便のpHが低く, 菌相でも, *Bifidobacterium* が多く, *E. coli*, *Enterococcus*, *Bacteroides* は少ないと報告している。我々の成績では, pHは母乳児で有意に低く, BEP グループ, *Bacteroides* に差はなく, *E. coli*, *Enterococcus* は母乳児で人工乳児より少ない傾向を認めた。腸管内pHの低下が, *Bifidobacterium* の増加と *E. coli* などの低下をきたすと, Bullen らは推論している。我々の成績では, 確かに糞便のpHは低いが, BEP グループ, *Bacteroides* に, 母乳と人工乳の間に有意差はなく, pHの腸内菌相に対する影響がある^{19), 20)} としても, BEP グループ, *Bacteroides* に関しては小さいものと思われる。*E. coli* について有意差はないものの, 母乳児に少ない傾向があり, Bullen¹⁸⁾ らや磯田^{21), 22)} の報告と一致する成績であった。*Bacteroides* が母乳児においても, 人工乳児や対照幼児と有意差なく, 多く検出されたのは, 諸家^{18), 21), 22), 23)} の成績と矛盾しており, 今後の検討が必要と思われる。

3. 便秘症, 下痢症の腸内菌相

便秘症では *Lactobacillus* が有意に低下していた。*Bifidobacterium bifidum* は糞便中の水分量を増加させる²⁴⁾ という報告があるが, *Lactobacillus* について, この様な事実は知られておらず, *Lactobacillus* の低下と便秘症がどのような因果関係にあるかは不明である。

Albert ら²⁵⁾ は, 小児の急性胃腸炎の腸内菌相は, 嫌気性菌群が減少し, 好気性菌群が増加していたと報告している。我々の成績でも, 下痢症で *Bacteroides* などの嫌気性菌群の減少と, *E. coli*, *Klebsiella* などの好気性菌群の増加を認め, 彼らの成績とほぼ一致する成績であった。彼らは, この様な菌相の変動は, 腸管の蠕動による機械的な洗滌作用の亢進によるものであり, 下痢症の原因とは直接関係ないと述べている。しかし, 洗滌作用の亢進では, 好気性菌群の増加を説明するのに無理があり, むしろ, 小腸内で異常増殖し下痢症を引き起こした好気性菌が, 糞便中に多量に検出されたと考える方が妥当であろうと思われる。

4. 抗生剤投与時の腸内菌相の変動

抗生剤の腸内菌相に及ぼす影響について, 南里ら²⁶⁾ の報告があるが, 我々の成績は, 細かい点に違いはあるものの大筋において一致していた。Hartley ら²⁷⁾ は好気性グラム陰性桿菌について, CEX 投与で増加, EM 投与で減少を認めたが, 我々の成績でも同じ傾向を認

めた。

ABPC 投与の2例, 29%に下痢症の発現をみた。これは西村ら¹⁾ の報告と一致する発現率であった。

Finegold²⁸⁾ はクリンダマイシン投与による腸炎について, 糞便中の嫌気性菌の質的および量的減少と, *Klebsiella* - *Enterobacter* - *Serratia* グループの増加を認め, これらの腸内細菌が産生するエンテロトキシンが下痢の発現に何らかの役割を持つだろうと述べている。我々の成績では, ABPC で下痢症を発症した2例に, 嫌気性菌の減少と *E. coli* あるいは *Klebsiella* の増加を認めた。10¹⁰ 台に異常増殖したこれら腸内細菌が下痢症の発症に何らかの関与をしていることは十分予想される。同様の菌交代現象は抗生剤の関与しない下痢症でも認められ, これらの増加した *E. coli* や *Klebsiella* のエンテロトキシン産生能を調べることは, 小児科領域で比較的多い訴えである下痢の発症機構を解明する上で, 興味深いと思われる。

抗生剤投与による下痢症発現機序について, ウイルス性腸炎²⁹⁾, 胆汁酸塩の増加³⁰⁾, Schwarzman 現象³¹⁾ エンテロトキシン産生性腸内細菌の異常増加³²⁾, *Staphylococcus aureus* による腸炎³³⁾ などの説がある。我々の成績は, エンテロトキシン産生能の検索は行ななかったが, エンテロトキシン産生性腸内細菌の異常増加説を支持するものであった。

5. 腸内菌相の役割

我々の成績では, 下痢症発現以外の症例について, その腸内菌相は, BEP グループ 9 ~ 10, *Lactobacillus* 6 ~ 9, *Bacteroides* 9 ~ 10, *Fusobacterium* 5 ~ 8, *Pep-tococcus* 8 ~ 10, *Veillonella* 7 ~ 10, *Bacillus* 7 ~ 9, *Enterococcus* 7 ~ 9, *Staphylococcus* 6 ~ 8, *E. coli* 7 ~ 9, *Klebsiella* 6 ~ 8, *Citrobacter* 6 ~ 8, *Candida* 4 ~ 6 と良く類似しており, 諸家の報告⁴⁾ とも一致する成績であった。このように安定な常在菌相が破壊されると下痢症のような問題が起こるのであり, 常在菌相の大切さが痛感された。

嫌気培養法の進歩と共に, 腸内菌相の役割が注目されてきたのは最近のことであり, 今後, 腸内菌相と, 宿主の栄養, 感染症, 免疫機能などの関係が, ますます明らかになっていくことが期待される。

結 論

1. 母乳栄養児6例, 人工乳栄養児10例, 便秘症患児13例, 下痢症患児12例について便性状と腸内菌相を検索した。

1) 乳児と対照幼児を比較すると, 乳児では *Lactobacillus* の検出率が低下していた。BEP グル-

テ, *Bacteroides*, *Peptococcus* に有意差は認めなかった。

2) 母乳児と人工乳児の腸内菌相に有意差は認めなかった。糞便のpHは母乳児で低下していた。

3) 便秘症では *Lactobacillus* が低下していた。

4) 下痢症では *Lactobacillus*, *Bacteroides* の低下と, *E. coli*, *Klebsiella* の増加を認めた。

2. ACPC7 例, ABPC7 例, CEX9 例, EM10 例, MINO10 例, 計 43 例の抗生剤投与児について, 投与前, 投与中, 投与中止後の便性状と腸内菌相を検索した。

1) ACPC 投与例では, 腸内菌相の有意な変動を認めなかった。

2) ABPC 投与例では, BEP グループの有意な減少と, *Lactobacillus* の減少を認めた。下痢症を発現した 2 例では, 嫌気性菌群の著明な減少と, *E. coli* または *Klebsiella* の増加を認めた。

3) CEX 投与例では, *Lactobacillus* が減少した。

4) EM 投与例では *Lactobacillus* が有意に減少した。

5) MINO 投与例では, *Lactobacillus* の減少と, *Bacteroides* の有意な増加を認めた。

稿を終えるに臨み, 御指導御校閲を賜った谷口昂教授, 御校閲を賜った微生物学西田尚紀教授に深謝いたします。また, 直接御指導をいただいた, 高橋謙太郎前講師, 西田守治先生, 西田直己先生をはじめ小児科細菌研究グループの諸先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 西村忠史・小谷泰・蒲生鉄男・辻野義一・岡本健治・志野和子・奥村柔人・福家宏・下辻常介・稲田徹・荒木正義・林正樹・野呂幸枝・畑埜典子・小林裕・春田恒和・浅谷泰規・杉山武浩・大橋真・浜本芳彦・丸山剛・高木勝正・富岡曄: 小児科領域における *Ciclacillin* と *Ampicillin* の治療効果と副作用の比較. 小児科臨床, 29, 778 - 784 (1976).
- 2) 高杉益充: 新薬の副作用と処置 (阿部・高杉編), 第1版, 470 - 525 頁, 東京, 薬業時報社, 1976.
- 3) 多田正大・横江信義・竹村周平・山口希・田中多恵子・川井啓市: 抗生物質投与中に発生した大腸炎の四症例. *Gastroenterological Endoscopy*, 18, 770 - 777 (1976).
- 4) 光岡知足: 腸内菌叢とその意義. 臨床と細菌, 2, 197 - 239 (1975).
- 5) 森下芳行: 腸内細菌叢の発育制御因子. 最新医学, 33, 1998 - 2002 (1978).
- 6) Donaldson, R. M. Jr. : Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function. *N. Engl. J. Med.*, 270, 938 - 945 (1964).
- 7) Dixon, J. M. S. : The fate of bacteria in the small intestine. *J. Path. Bact.*, 79, 131 - 140 (1960).
- 8) Sykes, P. A., Baulter, K. H. & Schofield, P. A. : Alterations in small-bowel microflora in acute intestinal obstruction. *J. Med. Microbiol.*, 9, 13 - 22 (1976).
- 9) 島田清弘・馬田三夫・務台方彦・鈴木昭・小沼博隆: ビフィズス菌を有する発酵乳の生菌数測定法について. 食衛誌, 18, 537 - 546 (1977).
- 10) Efthymiou, C. & Hansen, P. A. : An antigenic analysis of *Lactobacillus acidophilus*. *J. Infect. Dis.*, 110, 258 - 267 (1962).
- 11) 坂崎利一: 培地学各論 (3), 第1版, 192 - 194 頁, 東京, 近代医学社, 1973.
- 12) 山下峻徳・萩原武夫・西山泰暢・外村新・高木義鐘・竹内賢次・坂田実・福島勝則・田口純子: 嫌気性菌用培地の作製法と保存法について. 第8回嫌気性菌感染症研究会講演記録, 13 - 21 頁, 東京, エーザイ株式会社, 1978.
- 13) Cowan, S.T. : 医学細菌同定の手びき (坂崎利一訳), 第2版, 106 - 164 頁, 東京近代医学社, 1974.
- 14) 西田尚紀: 大腸の菌相と小腸. 日本医事新報, 2847, 126 - 127 (1978).
- 15) Moore, W.E.C., Cato, E.P. & Holdeman, L.V. : Anaerobic bacteria of the gastrointestinal flora and their occurrence in clinical infections. *J. Infect. Dis.*, 119, 641 - 649 (1969).
- 16) Drasar, B. S. : Cultivation of anaerobic intestinal bacteria. *J. Path. Bact.*, 94, 417 - 427 (1967).
- 17) Attebery, H.R., Sutter, V.L. & Finegold, S. M. : Effect of a partially chemically defined diet on normal human fecal flora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25, 1391 - 1398 (1972).
- 18) Bullen, C. L., Tearle, P. V. & Willis, A. T. : Bifidobacteria in the intestinal tract of infants. *J. Med. Microbiol.*, 9, 325 - 333 (1976).
- 19) Meynell, G. G. & Subbaiah, T. V. : Antibacterial mechanism of the mouse gut. *Br. J. Exp. Pathol.*, 44, 197 - 219 (1963).
- 20) Bohnhoff, M., Miller, C. P. & Martin, W. R. :

- Resistance of the mouse's intestinal tract to experimental salmonella infection. *J. Exp. Med.*, **120**, 805-828 (1964).
- 21) 磯田精康: 個人追跡法による健康乳児の腸内細菌叢の研究, 第1編天然栄養児の腸内細菌叢について, *日児誌*, **69**, 1195-1200 (1965).
- 22) 磯田精康: 個人追跡法による健康乳児の腸内細菌叢の研究, 第2編混合栄養児の腸内細菌叢について, 同上第3編人工栄養児の腸内細菌叢について, *日児誌*, **70**, 103-116 (1966).
- 23) Hewitt, J. H. & Rigby, J. : Effect of various milk feeds on numbers of *Escherichia coli* and *Bifidobacterium* in the stools of new-born infants. *J. Hyg., Camb.*, **77**, 129-139 (1976).
- 24) 二木武: ビフィズス菌 (本間・光岡編), 第1版, 277-293頁, 東京, ヤクルト本社, 1978.
- 25) Albert, M. J., Bhat, P., Rajan, D., Maiya, P. P. & Pereira, S. M. : Faecal flora of south indian infants and young children in health and with acute gastroenteritis. *J. Med. Microbiol.*, **11**, 137-143 (1977).
- 26) 南里清一郎・老川忠雄・菊池辰夫・原典良・砂川慶介・神吉耕三・白井泰生・山下直哉・秋田博伸・堀田昌宏・市橋保雄: 抗生剤の腸内細菌叢に及ぼす影響について, *日児誌*, **82**, 1085-1086 (1978).
- 27) Hartley, C. L., Clements, H. M. & Linton, K. B. : Effects of cephalixin, erythromycin and clindamycin on the aerobic gram-negative faecal flora in man. *J. Med. Microbiol.*, **11**, 125-134 (1978).
- 28) Finegold, S. M. : Fecal bacterial flora and clindamycin-associated colitis. *Gastroenterology*, **70**, 822-823 (1976).
- 29) Steer, H. W. : The pseudomembranous colitis associated with clindamycin therapy. *Gut*, **16**, 695-706 (1975).
- 30) Hofman, A. F. : Bile acids, diarrhea, and antibiotics. *J. Infect. Dis.*, **135**, 5126-5132 (1977).
- 31) Price, A. B. & Davies, D. R. : Pseudomembranous colitis. *J. Clin. Path.*, **30**, 1-12 (1977).
- 32) Dearing, W. H., Baggenstoss, A. H. & Weed, L. A. : Studies on the relationship of staphylococcus aureus to pseudomembranous enteritis and to postantibiotic enteritis. *Gastroenterology*, **38**, 441-451 (1960).

A Study of the Intestinal Microflora of Children. Hiroshi Kitani, Department of pediatrics School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan. J. Juzen Igk. Z., 88, 189-209 (1979).

Abstract

1. Stool samples from six breast-fed infants, ten bottle-fed infants, thirteen children with habitual constipation, and twelve children with diarrhea were examined for fecal pH value, fecal appearance, and were cultured aerobically and anaerobically using the anaerobic jar method.

- 1) Infants differed from children in that Lactobacilli were rarely detected. Between infants and children, no significant difference was detected in BEP group, Bacteroides, and Peptococcus counts.
- 2) Breast-fed infants did not differ from bottle-fed infants in the intestinal microflora despite its low fecal pH value.
- 3) Lactobacillus was decreased in children with habitual constipation.
- 4) Lactobacillus and Bacteroides were decreased and E. coli and Klebsiella were increased in children with diarrhea.

2. Stool samples from seven ACPC, seven ABPC, nine CEX, ten EM, and ten MINO administered children before administration, 2-3 days in administration, and 2-6 days after cessation of administration were examined for fecal pH value, fecal appearance, and were cultured as above.

- 1) ACPC therapy caused no significant change in intestinal microflora.
- 2) ABPC therapy caused fall in BEP group and Lactobacillus. In two children with ABPC-induced diarrhea, anaerobes were reduced in number and E. coli and/or Klebsiella were considerably increased.
- 3) CEX therapy caused reduction in Lactobacillus.
- 4) EM therapy caused reduction in Lactobacillus.
- 5) MINO therapy caused reduction in Lactobacillus and significant increase in Bacteroides count.

It is suspected from the above that the alteration of intestinal microflora, that is, reduction in anaerobes and increase in Enterobacteriaceae, plays some etiological role in diarrhea of children.